



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Rezidivierende Harnwegsinfekte : Komplikationen, Therapieoptionen, Prävention

Scheiner, David ; Perucchini, Daniele ; Fink, Daniel ; Betschart, Cornelia

Abstract: Rezidivierende Harnwegsinfekte reduzieren die Lebensqualität der Betroffenen. Antibiotika sind die effektivsten Therapeutika, doch führt deren Einsatz weltweit zu einer Zunahme von resistenten Erregern. Daher wird in der Behandlung der rezidivierenden Harnwegsinfekte empfohlen, korrigierbare Risikofaktoren zu beheben und die nicht antibiotische Prophylaxe zu verordnen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-135371>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Scheiner, David; Perucchini, Daniele; Fink, Daniel; Betschart, Cornelia (2016). Rezidivierende Harnwegsinfekte : Komplikationen, Therapieoptionen, Prävention. *Gynäkologie*, 3:6-14.

Rezidivierende Harnwegsinfekte

Komplikationen, Therapieoptionen, Prävention

Rezidivierende Harnwegsinfekte reduzieren die Lebensqualität der Betroffenen. Antibiotika sind die effektivsten Therapeutika, doch führt deren Einsatz weltweit zu einer Zunahme von resistenten Erregern. Daher wird in der Behandlung der rezidivierenden Harnwegsinfekte empfohlen, korrigierbare Risikofaktoren zu beheben und die nicht antibiotische Prophylaxe zu verordnen.

DAVID SCHEINER, DANIELE PERUCCHINI, DANIEL FINK, CORNELIA BETSCHART

Harnwegsinfekte (HWI) werden meist durch Bakterien verursacht und sind eine Erkrankung der ableitenden Harnwege. Der HWI zählt zu den häufigsten bakteriell verursachten Infektionen weltweit (1, 2). Veranschaulicht man sich die weibliche Anatomie, so fallen zwei Begebenheiten auf, die das Auftreten von HWI begünstigen: Einerseits erleichtert die geringe Distanz zwischen Vagina und Anus die Besiedelung der Urethra mit Keimen, andererseits begünstigt die kurze Urethra deren Aufstieg in die Blase. So erleidet jede zweite Frau in ihrem Leben mindestens einen symptomatischen HWI (3–5). Jede vierte Frau leidet sogar unter rezidivierenden Harnwegsinfektionen (1, 2, 4, 6, 7).

Auch wenn der akute unkomplizierte HWI bei der erwachsenen Nichtschwangeren als benigne Erkrankung angesehen werden kann, die keine Langzeitschäden zu verursachen scheint, so vermindern HWI doch die Lebensqualität der Betroffenen (8). Zudem kann bei Schwangeren das Risiko für die Entwicklung von Pyelonephritis, Frühgeburtlichkeit und auch intrauterinem Fruchttod erhöht werden, und bei Kindern besteht ein Risiko für Nierenschäden. Denn ohne adäquate Behandlung besteht die Gefahr eines aufsteigenden Infektes. Allerdings kann wiederum ein florider HWI unbehandelt bei 24% selbstlimitierend sein (9). Es ist jedoch Usus, diesen zu behandeln. Dass dies nicht immer mit einer Antibiose zu geschehen hat, zeigt die gute Wirkung von Ibupro-

fen in einer randomisiert kontrollierten Studie (10). Allerdings wies die Vergleichsgruppe unter dem Antibiotikum Fosfomycin weniger Pyelonephritiden auf, und ihre Beschwerden waren auch schneller regredient.

Nicht zu unterschätzen sind übrigens die durch HWI verursachten Gesundheitskosten: In den USA verursachen sie jährlich 8 Millionen Konsultationen mit Folgekosten von 1,6 Milliarden US-Dollar (11, 12). Im Folgenden besprechen wir die Therapieoptionen bei rezidivierenden HWI bei der nicht schwangeren Frau.

Symptome

Typische Symptome beim unkomplizierten HWI sind Dysurie (Beschwerden beim Wasserlösen), Algurie (Schmerzen beim Wasserlösen), Pollakisurie (häufiges Lösen von kleinen Mengen), Hämaturie (Blut im Urin) und Nykturie (nächtliches Aufstehen, um Wasser zu lösen) (20). Eine Pyelonephritis geht zusätzlich zu den genannten Symptomen mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Nierenlogenschmerzen einher. Im klinischen Alltag stellen wir immer wieder fest, dass ein florider HWI gerade bei älteren Patientinnen oligo- oder asymptomatisch verlaufen kann: Manche Patientin beschreibt lediglich neu aufgetretene Beschwerden einer überaktiven Blase mit zunehmendem oder häufigem Harndrang oder eine neu aufgetretene Urininkontinenz (21, 22).

Ätiologie und Risikofaktoren

Ob jemand anfälliger ist für HWI als andere, hängt von genetischen, biologischen, anatomischen und Verhaltensfaktoren ab (7). Zunehmendes Alter, Spermizide, Schwangerschaften und Diabetes mellitus sind Risikofaktoren für eine asymptomatische Bakteriurie. Geschlechtsverkehr birgt ein 60-fach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung eines HWI innerhalb der ersten 48 Stunden.

Gerade bei prämenopausalen Frauen ist häufiger Geschlechtsverkehr der stärkste Risikofaktor für rezi-

Merkmale

- **Spätestens beim Rezidiv oder Relapse** ist die Urinkultur mit Resistenzprüfung erforderlich.
- **Die asymptomatische Hämaturie** ist weiter abzuklären.
- **Die Wirksamkeit der Antibiotika zur Prophylaxe** der HWI ist erwiesen.
- **Zur Vermeidung einer Resistenzbildung** empfiehlt sich die nicht antibiotische Prophylaxe.

divierende HWI (Odds Ratio 5,8) (7). Eine neue Partnerschaft oder Spermizide zur Verhütung haben eine Odds Ratio von 1,9 respektive 1,8. Eine positive Anamnese für einen HWI bereits im Alter von 15 Jahren oder jünger (Odds Ratio 3,9) oder HWI bei der Mutter (Odds Ratio 2,3) sind weitere Risikofaktoren. Kürzlich eingesetzte Antibiotika können die Vaginalflora negativ beeinflussen und sind mit einem erhöhten Risiko für HWI assoziiert (23). Weitere Risikofaktoren für rezidivierende HWI sind neben den oben erwähnten Faktoren auch eine Anamnese mit HWI vor der Menopause (Odds Ratio 4,9), eine Immunsuppression, ein höheres Alter, Katheterismus, eine Urolithiasis, Blasenentleerungsstörungen, Harninkontinenz oder ein Postmenopausenstatus (Östrogenmangel) (21, 24). Mit zunehmendem Alter und dem Östrogenmangel gesellen sich weitere Faktoren wie Zystozele, Restharnbildung oder eine Urininkontinenz (Odds Ratio 5,8) dazu (25). Die betroffenen Frauen haben einen perinealsonografisch gemessenen geringeren Urethra-Anus-Abstand als die Kontrollgruppe (26). Meist jedoch finden sich keine funktionellen oder anatomischen Anomalien, sodass eine höhere Anfälligkeit auf eine vaginale Kolonisation mit Uropathogenen bei teilweise verstärkter Neigung uropathogener *E. coli* für eine Adhärenz an die uroepithelialen Zellen als Ursache zu vermuten ist.

Abbildung 1 zeigt ein interessantes neues Hilfsmittel: Das Nomogramm nach Cai und Kollegen ermöglicht die individuelle Einschätzung, wie wahrscheinlich rezidivierende HWI in den nächsten 12 Monaten auftreten werden (27). Es basiert auf den wichtigsten Risikofaktoren für rezidivierende Harnwegsinfekte – wie der Anzahl der Sexualpartner, der Darmfunktion, der Art der isolierten Bakterien (grampositiv/gramnegativ), dem Menopausenstatus, der Anzahl der bisher erlittenen rezidivierenden HWI sowie einer vorherigen antibiotischen Therapie. So kann das Nomogramm beim Entscheid helfen, bei wem eine Prävention rezidivierender HWI sinnvoll ist.

Diagnostik

Die typische Anamnese mit mindestens drei der folgenden Kriterien – Dysurie oder Algurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang, Flankenschmerzen, blutiger Urin oder klinisch Fieber $> 38^\circ\text{C}$ – lassen einen akuten HWI vermuten. Der Eintauchstreifentest (Uristix) schliesst einen HWI bei fehlenden Symptomen und negativem Leukozyten- und Nitritbefund mit einer Sensitivität von 68 bis 88% aus (28). Bei älteren Patientinnen ist die Interpretation des Urinstatus schwierig, da Nitrit, Pyurie und Leukozytenesterase häufig positiv sind und die Sensitivität und die Spezifität bei 82% (95%-KI: 74–92%) respektive 71% (95%-KI: 55–71%) liegen (29, 30). Anders formuliert: Der Uristix dient zum Ausschluss eines HWI.

Definitionen

Beim Vorliegen von Erregern im Urin ohne Symptome spricht man von einer **asymptomatischen Bakteriurie**. Bei Katheterurin reicht der einmalige Nachweis (10^5 E/ml Bakterien); im Spontanurin dagegen muss zweimal derselbe Keim nachgewiesen werden. Die Inzidenz der asymptomatischen Bakteriurie beträgt durchschnittlich 3,5%, bei über 70-Jährigen 16 bis 18%. In dieser Altersgruppe kommt es jedoch bei 30% zu einer spontanen Remission (13–15).

Harnwegsinfektionen können in eine untere und eine obere Infektion eingeteilt werden. Bei der Zystitis (untere HWI) beschränkt sich der Infekt auf die Harnblase, wogegen die Pyelonephritis durch den aufsteigenden Infekt entsteht (obere HWI). Weiter wird zwischen unkompliziertem und kompliziertem (bzw. rezidivierendem) HWI unterschieden:

- Der **akute, einfache, unkomplizierte HWI** weist keine Zeichen auf für eine Infektion des oberen Harntraktes wie Fieber, Schüttelfrost oder Flankenschmerzen, und es liegen keine Risikofaktoren vor wie Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, kein Zustand nach Pyelonephritis, keine Immunsuppression, keine Symptomatik von über 14 Tagen Dauer, keine anatomischen, funktionellen oder metabolischen Pathologien, keine Anomalien des Harntraktes und auch kein hohes Alter (siehe Abschnitt Ätiologie und Risikofaktoren).
- Dann nämlich – bei Vorliegen dieser Faktoren – spricht man von einem **komplizierten HWI**.

Reinfektion oder Relapse? Im Alltag bereitet es gelegentlich Mühe zu unterscheiden, ob es sich um einen «rezidivierenden» Harnwegsinfekt im Sinne eines **Relapse** (= Rückfall, d.h. der HWI rezidiert infolge eines persistierenden Herdes oder Infektes) **oder ob** es sich um einen echten **rezidivierenden HWI handelt**. Beim rezidivierenden HWI handelt es sich um einen symptomatischen HWI, der nach klinischer Heilung eines vorhergegangenen (meist, jedoch nicht zwingend) behandelten HWI auftritt. Definitionsgemäss sprechen wir von «rezidivierend», wenn mindestens 2 HWI während 6 Monaten oder 3 während 12 Monaten auftreten. Streng genommen handelt es sich um eine Reinfektion durch einen anderen (neuen) Erreger. Im klinischen Alltag ist ein Rezidiv als «Relapse» definiert, wenn derselbe Erreger den erneuten HWI innerhalb von 2 Wochen nach Therapie verursacht, während wir von «Reinfektion» sprechen, wenn der HWI 2 Wochen nach Beendigung der Therapie wieder auftritt – unabhängig davon, ob ätiologisch derselbe oder ein neuer Erreger beteiligt ist – oder bei Vorhandensein eines negativen Urinkultes nach Behandlung auftritt (16, 17). Rezidivierende HWI können gelegentlich aufgrund eines persistierenden Herdes oder Infektes auftreten, sind aber meist durch eine Reinfektion verursacht (18, 19).

Die weiterführende Diagnostik mit Urinkultur (Resistenzprüfung) ist spätestens bei fehlendem Ansprechen auf eine empirische antibiotische Therapie, sicher aber bei Hinweis auf eine Pyelonephritis oder bei Risikofaktoren für einen komplizierten HWI indiziert (31, 32).

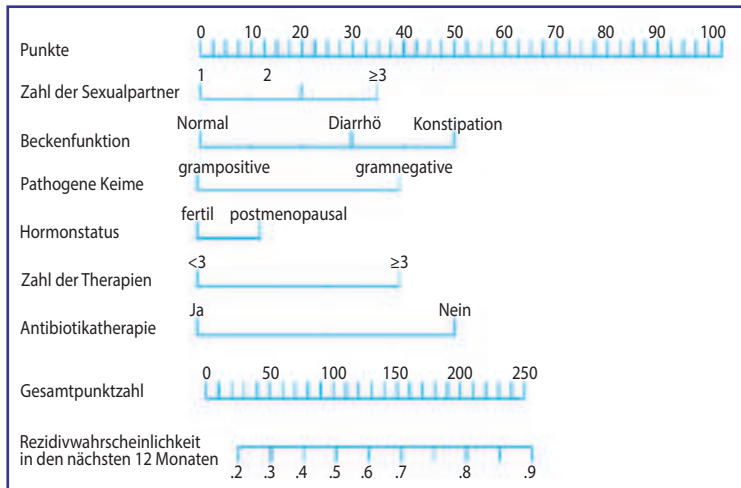


Abbildung 1.: Das Nomogramm von Cai und Kollegen dient der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 12 Monaten rezidivierende HWI zu entwickeln (27; Grafik adaptiert). Dazu wird jedem Risikofaktor (horizontale Skalen) der dazugehörige Wert auf der Punktelinie in der obersten Achse «Punkte» zugeordnet, indem vom entsprechenden Wert eine Linie vertikal nach oben gezogen wird: So ergeben beispielsweise zwei Sexualpartner («Zahl der Sexualpartner») 20 Punkte, eine Verstopfung (Konstipation bei «Beckenfunktion») 50 Punkte. Anschliessend werden alle Punkte zusammengezählt, die Summe auf der Achse «Gesamtpunktzahl» markiert und die «Rezidivwahrscheinlichkeit in den nächsten 12 Monaten» vertikal nach unten abgelesen. Als Beispiel ergäbe ein Total von 100 Punkten eine Wahrscheinlichkeit von knapp 50%, rezidivierende Harnwegsinfektionen innerhalb von 12 Monaten zu erleiden.

Zur Diagnostik des rezidivierenden HWI gehören das Erheben der Anamnese mit Frage nach der Intimhygiene, nach der sexuellen Aktivität, Verhütungsmethoden (hier insbesondere Spermizide, die allerdings in der Schweiz weniger breit zur Anwendung kommen), die gynäkologische Untersuchung zur Beurteilung der Trophik, einer allfälligen Kolpitis oder eines Genitaleszensus, die Restharnbestimmung (sonografisch oder mittels Katheter) und bei ausbleibender Besserung oder situationsspezifisch früher die Zystoskopie zum Ausschluss eines Fremdkörpers, eines Tumors oder von Blasensteinen. Gegebenenfalls müssen auch die oberen Harnwege mit der gleichen Fragestellung untersucht werden (Sonografie oder Computertomografie).

Asymptomatische Mikrohämaturie und schmerzlose Hämaturie

Einem auffälligen Urin liegt aber nicht immer ein benigner Harnwegsinfekt zugrunde. Gerade die asymptomatische Hämaturie kann auf eine Pathologie im Urogenitaltrakt hinweisen: 80 bis 90% der Patienten mit einem urologischen Malignom weisen als Hauptsymptom eine Hämaturie (Blut im Urin) auf (33–35). Somit soll jede schmerzlose Makrohämaturie oder eine im klinischen Alltag (auch im Rahmen einer Routineuntersuchung) asymptomatische Mikrohämaturie (AMH) abgeklärt werden.

Bei AMH findet sich in 2 bis 5% der Fälle ein Urothelkarzinom, bei Makrohämaturie bereits in 10 bis 20% (36–41). Während die schmerzlose Makrohämaturie

direkt die weitere Abklärung erfordert, muss der im Praxisalltag eingesetzte Harnstreifentest bei positivem Nachweis auf Hämaturie zunächst durch die mikroskopische Untersuchung des Sediments bestätigt (mindestens 3 Erythrozyten pro Haupt Gesichtsfeld) oder verworfen werden, da der Harnstreifentest falschpositive Resultate liefern kann. Nach Ausschluss benigner Ursachen (z.B. ein HWI) soll die gründliche Diagnostik mittels Zystoskopie (ab einem Alter von 35 Jahren) und Bildgebung der oberen und ableitenden Harnwege (idealerweise mittels Multiphasen-CT) sowie gegebenenfalls eine nephrologische Abklärung eingeleitet werden (42).

Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz

Je nach Literatur und Örtlichkeit machen *E. coli* 75 bis 90% der Erreger unkomplizierter HWI aus (31). Etwa 5 bis 15% der HWI sind durch *Staphylococcus saprophyticus* verursacht (typischerweise bei jungen Frauen), wogegen *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* oder Enterokokken deutlich weniger häufig sind (7, 9, 43–45). Kennt man die lokal (geografisch) typischen Erreger und deren Resistenzlage, so kann eine empirische Therapie begonnen werden.

Doch besteht das Problem der weltweiten Zunahme der Resistenzraten: Für Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TM/SMZ) liegt sie bei 18 bis 22% (43, 46–48). Teilweise handelt es sich sogar um multiresistente Keime. Allein im Raum Zürich waren im Zeitraum zwischen 1984 und 2010 28% der im Urin nachgewiesenen *E. coli* resistent gegenüber Cotrimoxazol, 16% gegenüber Chinolon und 15% gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (49). Zum andern lagen die Resistenzraten für Nitrofurantoin und Fosfomycin bei 3,5% respektive 0,7%. Der Anteil an «extended spectrum beta-lactamase-bildender» *E. coli* (ESBL) nahm zu. Auch Vancomycin-resistente Enterokokken sind im Vormarsch (50). Als spezifische Risikofaktoren für eine Resistenzbildung gegenüber TM/SMZ wurden Diabetes mellitus, kürzliche Hospitalisation und derzeitige oder kürzliche Einnahme von TM/SMZ oder anderer Antibiotika identifiziert (51).

Die gegenwärtige Resistenzlage für Bakterien in der Schweiz kann über die Website www.anresis.ch abgerufen werden: Für ambulant erworbene urogenitale Infekte mit *E. coli* in der Altersgruppe ab 15 Jahren finden sich für die letzten 3 Jahre 24,6% resistente *E. coli* auf TM/SMZ, 11,7 % auf Amoxicillin/Clavulansäure, jedoch nur 1,3 % auf Fosfomycin und 1,8 % auf Nitrofurantoin (letzte Suche am 23.4.2016).

Therapie

Es ist wichtig, sich vor Augen zu führen, dass der in der Regel benigne Harnwegsinfekt die häufigste Indikation für die Verordnung von Antibiotika in einer sonst gesunden Patientenpopulation darstellt (52,

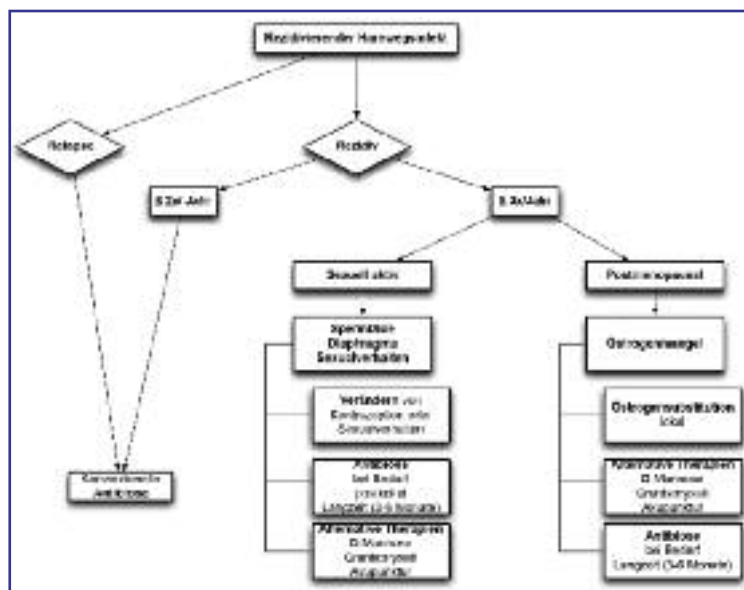


Abbildung 2: Möglicher Algorithmus bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen (adaptiert nach Madersbacher [81])

53). Neben den negativen wirtschaftlichen Aspekten durch die verursachten Kosten fördert die ungezielte Antibiotikagabe die Selektion resistenter Keime und damit die ungewollte Kolonisation oder Infektion unter anderem im Urogenitaltrakt mit negativen Auswirkungen für die Allgemeinheit (54–57). Die Therapie der asymptomatischen Bakteriurie ist in der Regel nur in der Schwangerschaft (und hier idealerweise nach Erregernachweis) indiziert (13). Offenbar scheint die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie gerade bei jungen Frauen mit rezidivierenden HWI nicht nur unnötig, sondern sogar schädlich, denn es konnte gezeigt werden, dass es zur Veränderung der Mikroflora im Darm kommt und dass die Abwehr vieler relevanter Darmpathogene wie *E. coli* gestört wird (54).

Indikationen für Antibiotika

Antibiotika sind *Therapie der Wahl beim akuten HWI*. Wirkstoffe mit primärer Ausscheidung über den Harntrakt und solche mit langer und hoher Konzentration in Urin und Scheidensekret sind vorzuziehen. Dreitägige Kurzzeittherapien beim unkomplizierten HWI sind ähnlich wirksam wie länger dauernde, bei geringerer Nebenwirkungsrate und weniger Kosten. Komplizierte HWI erfordern eine 7- bis 14-tägige Therapie. Gemäss den Leitlinien der European Association of Urology werden *Fosfomycin Trometamol* (3 g), welches als Einmaldosis gut akzeptiert wird, oder *Nitrofurantoin* (100 mg 2 x täglich für 5 Tage) empfohlen. Dies ist auch für die Schweiz mit seinen tiefen Resistenzraten für diese beiden Antibiotika empfohlen. Nitrofurantoin ist seit Jahrzehnten bekannt, wird gut toleriert, wirkt aber nicht gegen *Proteus*-Spezies und einige *Enterobacter*- und *Klebsiella*-Stämme. Ein erneuter HWI innerhalb der ersten Woche nach Behandlung weist auf einen möglichen

Rückfall (Relapse) hin und kann nach vorgängig entnommener Urinkultur zur Resistenzprüfung mit *Fluoroquinolone* für 7 Tage angegangen werden. Spätere Rezidive können mit einer Kurzzeittherapie ähnlich wie bei den unkomplizierten, sporadischen HWI behandelt werden.

Alternative oder Second-Line-Antibiotika sind *Fluoroquinolone*, die wegen der Nebenwirkungen und Gefahr der Resistenzbildung nicht als First-Line-Medikamente empfohlen werden, und *Trimethoprim* (200 mg über 5 Tage oder kombiniert als TM/SMZ 160/800 mg 2 x täglich während 3 Tagen). Fluoroquinolone weisen eine hohe Effizienz und Sicherheit auf. *Ciprofloxacin*, ein bakterizides Breitbandantibiotika mit ausgezeichneter Absorption nach oraler Applikation und hohen, lang dauernden Urinkonzentrationen, sollte jedoch zur Vermeidung einer beschleunigten Resistenzbildung aufgrund ungezielten Einsatzes gravierenderen Infekten vorbehalten werden. *Trimethoprim* und *Sulfamethoxazol* sind in der Schweiz wegen der hiesigen Prävalenz der Resistenz auf diese Antibiotika bei *E. coli* von > 20% keine First-Line-Option (48). *Aminopenicilline* sollten ebenfalls wegen der Resistenzlage nicht als First-Line-Medikamente oder blind verwendet werden, sind jedoch weiterhin Therapie der Wahl bei Schwangeren aufgrund der geringen Embryotoxizität. Pyelonephritiden oder schwere Formen komplizierter HWI erfordern eine Hospitalisation.

Prävention

Korrigierbare Risikofaktoren für das Auftreten rezidivierender HWI wie beispielsweise erhöhter Restharn oder eine Urolithiasis sollen wenn möglich zuerst eliminiert werden. Gerade in Anbetracht der lokalen und weltweiten Zunahme der Resistenzen auf Antibiotika und der letztlich beschränkten antibiotischen Behandlungspalette soll nicht antibiotischen Therapiemodalitäten zur Prophylaxe der Vorzug gegeben werden. Für die Prävention stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, auf die im Folgenden eingegangen wird (siehe auch Abbildung 2).

Verhalten

Die frühe postkoitale Miktio oder das Trinken grosser Mengen als Prophylaxe sind zwar nicht mittels fallkontrollierter Studien belegt, doch können diese Massnahmen im Einzelfall nützen. Auch wenn Spermizide oder Diaphragma in der Schweiz eher selten zur Verhütung eingesetzt werden, soll bei sexuell aktiven Frauen nach einer möglichen Assoziation zwischen ihrer Verhütung und HWI gefragt werden.

Östrogene und Laktobazillen

Intravaginal appliziertes Estriol reduziert bei Frauen in der Postmenopause die Inzidenz der HWI von 5,9 auf 0,5 pro Jahr (RR: 0,42; 95%-KI: 0,16–1,10) und nor-

malisiert bei 61% die Vaginalflora, während die Prävalenz von Enterobacteriaceae von 67 auf 31% sinkt (68, 76, 77). Weder oral noch intravaginal applizierte Lactobacilli vermögen, statistisch signifikant die Rate an HWI zu reduzieren (68).

Antibiotika

Diese sind in ihrer Wirksamkeit als Prophylaxe erwiesen und reduzieren als kontinuierliche Prophylaxe die Rezidivrate im Vergleich zu Placebo um 95% (Tabelle) (31, 58). Die Einnahmedauer ist nicht festgelegt, doch wird häufig eine Therapie für 6 Monate empfohlen mit abendlicher Antibiotikaeinnahme (59). Auch bei gegebener Notwendigkeit bleibt eine 2- bis 5-jährige Einnahmedauer effektiv und gut toleriert (60). Allerdings weist die Dauerprophylaxe im Vergleich zur Einzeldosisprophylaxe vermehrt Nebenwirkungen auf wie vaginale und orale Candidose oder gastrointestinale Symptome wie Nausea oder Diarrhö (59). Als relevante, wenngleich sehr seltene Nebenwirkung kann unter der Nitrofurantoin-Einnahme eine akute oder chronische «Nitrofurantoin-induced-lung-disease» (NILD) auftreten (61, 62). Die akute Form äussert sich mit Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Fieber, Arthralgie, Tachykardie und Tachypnoe innerhalb von Stunden oder bis 9 Tage nach der ersten Einnahme und zeigt radiologisch alveoläre Infiltrate und retikuläre Verschattungen. Nach Absetzen des Medikamentes verschwinden die Symptome wieder. Dagegen kommt es bei der chronischen NILD 6 Monate oder Jahre später zu Husten und Dyspnoe, Brustschmerzen, Myalgie, Gewichtsverlust und Müdigkeit mit radiologisch bilateralen interstitiellen Infiltraten und in der Computertomografie nachweisbaren inter- und intralobulären septalen Verdickungen, Bronchiektasen, Pneumonien und bienenwabenartigen Verwachsungen (61, 63, 64). Auch hier ist die Symptomatik nach Absetzen von Nitrofurantoin partiell oder vollständig regredient – allerdings erst Monate bis Jahre später. Daher soll die Dauerprophylaxe mit Nitrofurantoin nach Möglichkeit auf 6 Monate limitiert werden. Bei bekannter Lungenerkrankung ist als First-Line-Medikament Trimethoprim vorzuziehen (61).

Bei Geschlechtsverkehr-assoziierten HWI empfiehlt sich eher die postkoitale Prophylaxe, da diese effizienter ist und besser akzeptiert wird. So zeigte eine plazebokontrollierte Studie eine Reduktion von 3,6 HWI pro Patientinnenjahr auf 0,3 bei Einnahme von TM/SMZ (40/200 mg) (65). Alternativ zur kontinuierlichen Prophylaxe kann diese auch intermittierend mit TM/SMZ als Einzeldosis oder *Norfloxacin* für 3 Tage nach entsprechender Instruktion der Patientin durchgeführt werden; die Therapie eignet sich für Patientinnen, die keine kontinuierliche Antibiotikaeinnahme wünschen, oder in Fällen, bei denen die Rezidive nicht häufig auftreten (66, 67).

Tabelle:

Antimikrobielle Prophylaxe bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten

(adaptiert nach Hooton [18])

Therapie	Reduktion der Harnwegsinfekte pro Jahr auf:
Kontinuierliche Prophylaxe:	
TM/SMZ 40/200 mg täglich	0-0,2
TM/SMZ 40/200 mg dreimal wöchentlich	0,1
Nitrofurantoin 50 mg täglich	0-0,6
Nitrofurantoin 100 mg täglich	0-0,7
Norfloxacin 200 mg täglich	0
Ciprofloxacin 125 mg täglich	0
Postkoitale Prophylaxe:	
TM/SMZ 40/200 mg	0,3
TM/SMZ 80/400 mg	0
Nitrofurantoin 50 oder 100 mg	0,1
Norfloxacin 200 mg	0
Ciprofloxacin 125 mg	0

Preiselbeersaft

Die Dosierung von 100 ml täglich zur Prophylaxe, 300 ml beim Infekt oder 2 bis 3 Esslöffeln Preiselbeerextrakt wird seit Jahrzehnten als wirksames Hausmittel gepriesen, und vereinzelte neuere Studien weisen auf einen protektiven Effekt mit Reduktion der HWI um 47% hin (68).

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) respektive die Typ-A-Proanthocyanidine als Wirkstoff verhindern die Adhärenz von *E. coli* und anderer gramnegativer Uropathogene an das Urothel (69–73). Einzelne plazebokontrollierte, randomisierte Studien zeigten eine signifikante Verminderung von Bakteriurie, Pyurie oder HWI bei regelmässiger Preiselbeersafteinnahme (69, 74). Die Mindestmenge von Proanthocyanidin, der aktiven Komponente, soll mindestens 36 mg täglich betragen. Die Cochrane-Analyse von 2012, die 24 Studien untersuchte, schliesst mit der Aussage, dass Cranberry aufgrund der derzeitigen Datenlage aber nicht zur Prophylaxe rezidivierender HWI empfohlen werden kann (75).

Probiotika

Zur HWI-Prophylaxe sollten zumindest nur die in Studien untersuchten Stämme *L. rhamnosus* GR-1 und *L. reuteri* RC-14 verwendet werden. Die Anwendung kann die vaginale Flora mit Lactobacilli wiederherstellen, dadurch urogenitale Pathogene verdrängen und die bakterielle Vaginose als Risikofaktor für rezidivierende HWI verhindern (78).

Immuntherapie

In der Schweiz steht derzeit nur der *E.-coli*-Extrakt OM-90 (Uro-Vaxom®) zur Verfügung. Dieses ist gut dokumentiert und kann mit einer hohen Evidenzstufe

empfohlen werden (78). So ergab eine prospektiv randomisierte, plazebokontrollierte Multizenterstudie bei rezidivierenden HWI, dass die immuntherapierten Patientinnen statistisch signifikant um 34% weniger Rezidive erlitten während der 12-monatigen Studie mit 3 Behandlungsmonaten und 3 10-tägigen Boostern (68, 79).

Akupunktur

Diese Methode konnte in einer 6-monatigen, kontrollierten, dreiarmligen klinischen Studie bei 85% der Patientinnen in der Akupunkturgruppe Rezidivfreiheit bewirken (80). Verglichen mit 58% Rezidivfreiheit in der fingierten Akupunkturgruppe und den 36% in der unbehandelten Kontrollgruppe war dies statistisch signifikant.

Fazit für die Praxis

Bei rezidivierenden HWI sollen die Erreger mittels Urinkultur und Resistenzprüfung dokumentiert werden. Eine asymptomatische Mikrohämaturie und jede schmerzlose Makrohämaturie sind weiter abzuklären. Die Wirksamkeit der Antibiotika zur Prophylaxe der HWI ist erwiesen. Dennoch soll der Antibiotikagebrauch im Hinblick auf die Resistenzbildung nach Möglichkeit reduziert und nicht antibiotischen Prophylaktika der Vorzug gegeben werden. Dazu stehen im Prinzip drei kombinierbare Optionen zur Verfügung:

- die vaginale Applikation von Östrogen, gerade bei postmenopausalen Patientinnen mit Genitalatrophie
- Verhaltensänderung oder Umstellung der Antikonzeption bei sexuell aktiven Patientinnen
- die Anwendung von Cranberryprodukten oder die orale Immunstimulation mit OM-89. ■



Dr. med. David Scheiner
(Erstautor, Korrespondenzadresse)
Leiter Urogynäkologie
E-Mail: david.scheiner@usz.ch

PD Dr. med. Daniele Perucchini
Prof. Dr. med. Daniel Fink
Dr. med. Cornelia Betschart

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Fihn SD.: Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. *N Engl J Med.* 2003; 349 (3): 1–8.
2. Griebeling TL.: Urologic diseases in america project: trends in resource use for urinary tract infections in men. *J Urol.* 2005; 173(4): 1288–1294.
3. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD.: Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000; 10(8): 509–515.
4. Foxman B.: Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health.* 1990; 80 (3): 331–333.
5. Stamm AM, Coutinho MS.: Urinary tract infection associated with indwelling bladder catheter: incidence and risk factors. *Rev Assoc Med Bras.* 1999; 45(1): 27–33.
6. Romano JM, Kaye D.: UTI in the elderly: common yet atypical. *Geriatrics.* 1981; 36(6): 113–120.
7. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al.: Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000; 182(4): 1177–1182.
8. Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR.: Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health and quality of life outcomes.* 2005; 3: 45.
9. Ferry SA, Holm SE, et al.: The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36(4): 296–301.
10. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al.: Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *Brit Med J.* 2015; 351: h6544.
11. Schappert SM, Burt CW.: Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001–02. *Vital Health Stat 13.* 2006 Feb; (159): 1–66.
12. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al.: Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol.* 2000; 151(12): 1194–1205.
13. Nicolle LE.: The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. 2016.
14. Kunath F.: Evaluation of the use of antibiotics in asymptomatic bacteriuria. *Der Urologe. A. Springer Berlin Heidelberg;* 2016 Jan; 55(1): 73–5.
15. Ferroni M, Taylor AK.: Asymptomatic Bacteriuria in Noncatheterized Adults. *Urol Clin North Am.* 2015 Nov; 42(4): 537–45.
16. Franco AVM.: Recurrent urinary tract infections. Best practice & research. *Clin Obstet & Gynaecol.* 2005; 19(6): 861–873.
17. American Coll Obstetricians Gynecologists: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *COG Practice Bulletin.* 2008; 91: 785–794.
18. Hooton TM.: Recurrent urinary tract infection in women. 2001; 17(4): 259–268.
19. Brauner A, Jacobson SH, Kühn I.: Urinary Escherichia coli causing recurrent infections – a prospective follow-up of biochemical phenotypes. *Clin Nephrol.* 1992; 38(6): 318–323.
20. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T.: Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract. BioMed Central;* 2010; 11(1): 78.
21. Bent S, Nallamothu BK, et al.: Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA.* 2002; 287(20): 2701–2710.
22. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, et al.: Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(6): 963–970.
23. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, et al.: Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis.* 1997; 25(1): 63–68.
24. Hasse B, Huttner A, Huttner B, Egger M, Zanetti G, Marschall J, et al.: Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen. 2014 [cited 2016 Apr 24]. Available from: http://www.sginf.ch/files/behandlung_von_unkomplizierten_harnwegsinfektionen.pdf
25. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottenstreich E, et al.: Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(1): 152–156.
26. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, et al.: Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(6): 1600–1601.
27. Cai T, Mazzoli S, Migno S, Malossini G, et al.: Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol.* 2014; 21(9): 929–934.
28. Devillé WLJM, Yzermans JC, van Duijn NP, et al.: The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology.* 2004; 4: 4.
29. Mody L, Juthani-Mehta M.: Urinary Tract Infections in Older Women. *JAMA.* 2014; 311(8): 844–811.
30. Ouslander JG, Schapira M, Schnelle JF, Fingold S.: Pyuria among chronically incontinent but otherwise asymptomatic nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44(4): 420–423.
31. Stamm WE, Hooton TM.: Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993; 329(18): 1328–1334.
32. Barry HC, Ebell MH, Hickner J.: Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract.* 1997; 44(1): 49–60.

33. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A.: Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002; 10(6): 311–322.
34. Metts MC, Metts JC, Milito SJ, Thomas CR.: Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc.* 2000; 92(6): 285–294.
35. Cummings KB, Barone JG, Ward WS.: Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 1992; 19(3): 455–465.
36. Cohen RA, Brown RS.: Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003; 348(23): 2330–2338.
37. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al.: Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2005; 293(7): 810–816.
38. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, et al.: Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy – part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology.* 2001; 57(4): 599–603.
39. Khadra MH, Pickard RS, et al.: A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol.* 2000; 163(2): 524–527.
40. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al.: Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol.* 1992; 148(2 Pt 1): 289–292.
41. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al.: The significance of adult hematuria: 1000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol.* 1989; 141(2): 350–355.
42. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, et al.: Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol.* 2012; 247(3): 2473–2481.
43. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE.: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001; 135(1): 41–50.
44. Kahlmeter G, ECO.SENS.: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(1): 69–76.
45. Wagenlehner FME, Wagenlehner C, et al.: Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study. *Der Urologe.* 2010; 49(2): 253–261.
46. Hooton TM, Stamm WE.: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11(3): 551–581.
47. Gupta K, Scholes D, Stamm WE.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA.* 1999; 281(8): 736–738.
48. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al.: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(4): 745–758.
49. Savaria F, Zbinden R, Wüst J, et al.: Antibiotikaresistenzen von E.coli in Urinproben: Prävalenzdaten dreier Laboratorien im Raum Zürich von 1985 bis 2010. *Praxis.* 2012; 101(9): 573–579.
50. Stamm WE.: Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med.* 2002; 113 Suppl 1A: 1S–4S.
51. Wright SW, Wrenn KD, Haynes ML.: Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among urinary coliform isolates. *J Gen Int Med.* 1999; 14(10): 606–609.
52. Paterson DL.: «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Diseases.* 2004; 38 Suppl 4 (Supplement 4): S341–345.
53. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.: Internat Clin Pract Guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(5): e103–120.
54. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, et al.: The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis.* 2012; 55(6): 771–777.
55. Asscher AW, Sussman M, et al.: The clinical significance of asymptomatic bacteriuria in the nonpregnant woman. *J Infect Dis.* 1969; 120(1): 17–26.
56. Sundvall P-D, Elm M, Gunnarsson R, et al.: Antimicrobial resistance in urinary pathogens among Swedish nursing home residents remains low: a cross-sectional study comparing antimicrobial resistance from 2003 to 2012. *BMC Geriatr. BioMed Central* 2014; 14(1): 30.
57. Beerepoot MAJ, Riet ter G, Nys S, et al.: Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med. American Medical Association* 2011; 25; 171(14): 1270–1278.
58. Nicolle LE, Ronald AR.: Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 1987; 1(4): 793–806.
59. Gupta K, Trautner BW.: Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ.* 2013; 346: 3140–3150.
60. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, et al.: Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis.* 1988; 157(6): 1239–1242.
61. Madani Y, Mann B.: Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. *Prim Care Respir J.* 2012; 21(3): 337–341.
62. Israel KS, Brashear RE, et al.: Pulmonary fibrosis and nitrofurantoin. *Am Rev Respir Dis.* 1973; 108(2): 353–356.
63. Martins RR, Marchiori E, Viana SL, et al.: Chronic eosinophilic pneumonia secondary to long-term use of nitrofurantoin: high-resolution computed tomography findings. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(3): 181–184.
64. Goemaere NNT, Grijm K, van Hal PTW, Bakker den MA.: Nitrofurantoin-induced pulmonary fibrosis: a case report. *J Med Case Rep. BioMed Central* 2008; 2(1): 169.
65. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE.: Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA.* 1990; 264(6): 703–706.
66. Wong ES, McKevitt M, Running K, et al.: Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med.* 1985; 102(3): 302–307.
67. Schaeffer AJ, Stuppy BA.: Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *Journal of Urology.* 1999; 161(1): 207–211.
68. Beerepoot MAJ, Geerlings SE, et al.: Review Article Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Urology.* 2013; 190(6): 1981–1989.
69. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al.: Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA.* 1994; 271(10): 751–754.
70. Sobota AE.: Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urology.* 1984; 131(5): 1013–1016.
71. Schmidt DR, Sobota AE.: An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios.* 1988; 55(224–225): 173–181.
72. Zafiri D, Ofek I, Adar I, Pocino M, Sharon N.: Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother. Am Soc Microbiol (ASM)* 1989; 33(1): 92–98.
73. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M.: A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry.* 2005; 66(18): 2281–2291.
74. Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen RA.: Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Pract.* 1997; 45(2): 167–168.
75. Jepson RG.: Cranberries for preventing urinary tract infections (Review). 2013; 1: 1–82.
76. Raz R, Stamm WE.: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993; 329(11): 753–756.
77. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, et al.: Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis.* 1998; 178(2): 446–450.
78. Grabe M, Bartoletti R, et al.: Guideline of urological infections. *EAU* 2013 Mar 6: 1–106.
79. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al.: A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005; 47(4): 542–548.
80. Aune A, Alraek T, LiHua H, Baerheim A.: Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scan J Primary Health Care.* 1998; 16(1): 37–39.
81. Madersbacher S, Thalhammer F, Marberger M.: Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Curr Opinion in Urol.* 2000; 10(1): 29–33.